Algumas considerações sobre a infeção tuberculoza e o seu respetivo virus

PELO

Dr. A. Fontes,

(Assistente.)

Bemerkungen ueber die tuberculoese Infection und ihr Virus

VON

Dr. A. Fontes,

(Assistenten am Institute.)

Grande cópia de trabalhos tem sido aprezentada ultimamente sobre a forma granular de MUCH, que se orijina da ação da tuberculo-ciraze sobre o conteúdo cirogordurozo do bacilo de Koch quando existente no púz ou que se mostra nos tecidos infetados por tuberculoze quando os bacilos não possuem materiais de natureza graxa no seu interior. Esses bacilos não são, por consequencia, revelaveis pelo ZIEHL que até ha poucos anos atraz traduzia a reação carateristica do bacilo da tuberculoze.

Nesses cazos, o metodo de GRAM ou qualquer de suas modificações que sem grande vantajem se tem aprezentado, mostra a existencia de bacilos ou granulações, que são os responsaveis diretos pelas lezões verificadas.

A inoculação destes materiais mostra sempre que se trata da infeção tuberculoza.

Na lepra a analojia prevê que se observe o mesmo fenomeno que na tuberculoze, e nos numerozissimos cazos em que a pesquiza do bacilo é negativa, o que vem

Die granulären Formen von MUCH, welche durch die Wirkung der Tuberculocirase auf den Wachs- und Fettgehalt des KOCH'schen Bacillus entstehen, wenn derselbe im Eiter existiert, oder in tuberkulösen Geweben auftreten, wenn die Bacillen kein fetthaltiges Material einschliessen, haben neuerdings den Gegenstand zahlreicher Arbeiten gebildet. Solche Bacillen lassen sich natürlicherweise durch die ZIEHL'sche Methode, welche bis vor Kurzem als charakteristische Reaktion der Tuberkelbacillen galt, nicht sichtbar machen.

In solchen Fällen zeigt die GRAM'sche Methode (oder eine ihrer Modificationen, wie sie ohne besondere Vorteile angegeben wurden) das Vorkommen von Bacillen oder Granulationen, welche für die nachgewiesenen Veränderungen direkt verantwortlich sind.

Die Einimpfung solchen Materiales zeigt regelmässig, dass es sich um eine tuberkulöse Infektion handelt.

In analoger Weise lässt sich bei der Lepra dasselbe Phänomen, wie bei der Tuberculose, erwarten und bei den zahlreichen Fällen, in welchen der Nachweis

sobremodo complicar o diagnostico (lepra anestezica), é possivel que a forma granular do bacilo de Hansen seja revelada e que desta sorte o diagnostico possa ser feito, atendendo principalmente ao volume das granulações muito maior nestas que nos bacilos da tuberculoze.

D'aí se infere que o papel da granulação é preponderante, tanto em relação ao organismo infetado como ao bacilo, pois que essa forma é a de maior rezistencia que elle aprezenta.

Pudemos experimentalmente determinar a função da granulação em relação ao bacilo, e isso consta de trabalho já entregue á redação destas « Memorias », que oportunamente será publicado. Acompanhando o dezenvolvimento das culturas homojenias pudemos verificar que a granulação por um processo de divizão analogo á gemulação dá orijem a outras granulações que se tornam centros de reprodução por sua vez.

Durante certa faze de dezenvolvimento, as granulações conservam-se ligadas por delgados filamentos, constituindo grumos, o que explica, juntamente com o meio de reprodução acima referido, o paralelismo dos bacilos em grumos, a correspondencia linear e as diferenças de volume das granulações.

Mais tarde a elaboração e o depozito de substancias diversas entre as quais aprezentam maior importancia as de natureza graxa, sobrecarregam esses filamentos de modo que elles se rompem, simulando divizão lonjitudinal.

Estas observações foram feitas em preparações córadas pela hematoxilina de Heidenhain e Delafield e pelo metodo de coloração que propuz para diagnostico diferencial do bacilo de Koch com os outros acido-rezistentes e que se presta ao

des Hansen'schen Bacillus nicht gelingt (was die Diagnose ganz besonders erschwert), kann man vielleicht die granuläre Form des Leprabacillus nachweisen und so die Diagnose machen, indem man berücksichtigt, dass hier das Volumen der Granulationen viel grösser ist, als bei den Tuberkelbazillen.

Es ergibt sich so die wichtige Rolle der Granula, sowohl in Hinsicht auf den befallenen Organismus, als für den Bacillus selbst, der in dieser Form die grösste Widerstandsfähigkeit darbietet.

Die Function der Granulationen in ihrer Beziehung zum Bacillus habe ich experimentell nachweisen können, wie aus einer Arbeit hervorgeht, welche bereits der Redaction der « Memoiren » dieses Instituts übergeben wurde und welche bei passender Gelegenheit veröffentlicht werden soll. Indem ich die Entwicklung der homogenen Kulturen verfolgte, konnte ich feststellen, dass die Granula durch einen der Sprossung analogen Teilungsprocess neue Granula erzeugen, welche wiederum zu Reproductionscentren werden.

Während eines gewissen Entwicklungsstadiums bleiben die Körner durch zarte Fäden verbunden und bilden so kleine Massen, was unter Berücksichtigung der erwähnten Vermehrungsweise, sowohl die parallele Richtung der Bacillen in diesen Klümpchen, als auch die Anordnung in Reihen und die Grössenunterschiede der Granula erklärt.

Später erfolgt durch die Bildug und Ablagerung verschiedener Substanzen (unter welchen die fettartigen von besonderer Wichtigkeit sind) eine Ueberladung dieser Filamente, so dass sie zerreissen, wodurch eine Längsteilung nachgeahmt wird.

Diese Beobachtungen wurden an Präparaten gemacht, welche mit Hämatoxylin nach Heidenhain und Delafield und nach der, von mir zur Differenzierung der Koch'schen von anderen säureresistenten Bacillen vorgeschlagenen Methode gefärbt waren; letztere eignet sich zum Studium

estudo da estrutura desses bacilos por delles dar a dupla coloração e revelar desta sorte a prezença de substancias graxas, quando nelles existentes. Verificações tais foram feitas, tanto em culturas como em produtos patolojicos (puz), ganglios e pulmões tuberculozos.

Em preparações córadas pela hematoxilina e fortemente diferenciadas observam-se *granulações refrinjentes nas quais nitidamente se vê um plano de divizão de modo a se formarem duas porções deziguais que aprezentam os bordos córados, mostrando haver aí uma condensação de substancia cromatica; o centro da granulação aprezenta-se como um ponto não córado.* Esse fato dá orijem á existencia no grumo de uma granulação maior que as outras. Acreditamos que a reprodução do bacilo da tuberculoze confirma a concepção de Hartmann sobre os nucleos polienérjides, e, assim, a granulação reprezentaria, como de fato o faz, o centro de reprodução. Em outras palavras: *a granulação é o elemento vivo infetante na tuberculoze.*

Verifica-se isso nos cazos patolojicos onde o bacilo não poude ser revelado e onde a granulação existe. Na mesma escrofula, até onde nossa observação poude chegar, não se consegue demonstrar a prezença de bacilo pela reação classica, comquanto exista a granulação ou grumo de granulações, ligadas entre si, revelaveis pelo metodo uzual de Gram.

Que a granulação é o elemento infetante, conseguimos demonstrar separando-a, no puz tuberculozo dos bacilos que aí pudiam existir por filtros Berkefeld, modelo Nordmeyer, que não davam passajem ao *vibrio-choleræ*, á *sarcina lutea* e ao virus da *cholera gallinarum*. Assim tambem se explica e se demonstra a tuberculoze latente.

Foi o que obtivemos com a inoculação de puz filtrado em cobaias que, sacrificadas

dieser Bacillen, weil sie eine Doppelfärbung gibt und so das Vorkommen fettartiger Substanzen anzeigt. Es wurden nicht nur Kulturen, sondern auch inficierte Organismen untersucht und zwar von letzteren Eiter, sowie tuberkulöse Lymphdrüsen und Lungen.

In mit Hämatoxylin gefärbten und stark differenzierten Präparaten beobachtet man *stark lichtbrechende Granula, in welchen man deutlich eine Teilungsebene erkennt; es bilden sich so zwei ungleiche Teilstücke, deren gefärbte Ränder zeigen, dass daselbst eine Verdichtung der chromatischen Substanz stattfand, während das Centrum als ungefärbter Punkt erscheint.* Durch diesen Vorgang wird im Innern des Klümpchens ein Granulum gebildet, welches grösser ist, als die übrigen. Ich glaube, dass die Vermehrung des Tuberkelbazillus die Hartmann'sche Idee der polyenergetischen Kerne (1909) bestätigt und dergestalt die Granulation das Reproduktionscentrum darstellen würde, wie es tatsächlich der Fall ist. In anderen Worten: *Bei der Tuberculose ist die Granulation das lebende und infektiöse Element.*

Es ergibt sich dies durch die Untersuchung pathologischer Zustände, wo der Bacillus sich nicht sichtbar machen lässt, während die Granulationen vorhanden sind. Bei der Scrophulose selbst gelang es mir, soweit meine Untersuchungen reichten, nicht, durch die klassische Färbung Bacillen nachzuweisen, während durch die gewöhnliche Gram'sche Methode Granula oder Anhäufungen gegenseitig verbundener Körnchen sichtbar gemacht werden.

Dass die Granulationen wirklich das infektiöse Element sind, konnte ich beweisen, indem ich sie im tuberculösen Eiter von etwa vorhandenen Bacillen durch Berkefeld'sche Filter (Modell von Nordmeyer) trennte; letzteres liess Choleravibrionen, *Sarcina lutea* und das Virus der Hühnercholera nicht passieren.

Auf dieselbe Weise lässt sich die latente Tuberculose erklären und nachweisen.

ao cabo de um mez não revelaram lezão que induzisse a crer em tuberculoze, salvo a existencia de celulas embrionarias, que possuiam granulações incluidas e revelaveis pelo GRAM. Inoculações feitas com os organs desses animais em outras cobaias mostraram *que a tuberculoze se reproduziu em serie pois que os animais sacrificados, 6 mezes depois, mostravam em córtes dos ganglios e pulmões bacilos de tuberculoze em numero muito pequeno, porém carateriza veis pela hematoxilina pela solução de* ZIEHL, *tratada depois pelo acido azotico ao terço e pelo* ZIEHL-GRAM (FONTES). *Durante o prazo de 5 mezes, a cobaia se conservou em saude aparente.*

Outra cobaia inoculada no peritônio com puz filtrado e sob a tecnica acima referida viveu 6 mezes com aparencia de saúde; sacrificada ao cabo desse tempo, *mostrou bacilos nos pulmões*, verificados em cortes desse orgam.

Essas experiencias nos mostram que em ambos os cazos o material da infeção se atenuou pela filtração, pois que em um delles o puz proveiu de ganglios cazeificados de uma cobaia infetada com tuberculoze humana e em outro cazo de um escarro purulento.

Acreditamos que estas observações nos mostram o caminho para a demonstração da tuberculoze latente, como deve existir nas tuberculozes locais antes de suas manifestações, que em geral se aprezentam em virtude da diminuição de rezistencia do tecido.

Outro ponto muito importante a elucidar é o da herança tuberculoza; nada impede que a granulação se transmita ao feto atendendo ás dimensões della, que são compativeis com a passajem atravez o filtro.

Acreditamos que, não só se herda o terreno tuberculizavel, como o virus sob a

Ich erreichte dies durch Verimpfung von filtriertem Eiter auf Meerschweinchen, welche nach einem Monate getötet wurden und ausser dem Vorkommen von Rundzellen mit eingeschlossenen, nach GRAM färbbaren Körnchen nichts aufwiesen, was auf Tuberkulose deutete. Material von den Organen dieser Tiere, auf ein anderes Meerschweinchen übertragen, zeigte, *dass sich die Tuberkulose in Serien fortpflanzte, indem dieses Tier bei der Tötung nach 6 Monaten in Lymphdrüsen- und Lungenschnitten Tuberkelbazillen in sehr geringer Zahl aufwies, welche sich durch Färbung mit Hämatoxylin und* ZIEHL'*scher Lösung und Entfärbung mit Salpetersäure (1:2), sowie durch Färbung mit* ZIEHL-GRAM (FONTES) *darstellen liessen. Während einer Beobachtungszeit von 5 Monaten war das Meerschweinchen anscheinend gesund.* Ein anderes Meerschweinchen, welches unter Befolgung der beschriebenen Technik intraperitoneal mit tuberkulösem Eiter geimpft wurde, lebte noch sechs Monnate ohne Krankheitserscheinungen; es wurde dann getötet und enthielt in den Lungen Bacillen, welche in Schnitten nachgewiesen wurden.

Diese Versuche zeigen, dass, in beiden Fällen, das infektiöse Material durch die Filtration eine Abschwächung erlitt, da in einem Falle Eiter aus den verkästen Lymphdrüsen eines mit menschlicher Tuberculose inficierten Meerschweinchens und im anderen Falle eitriges Sputum verimpft wurde.

Ich glaube, dass diese Beobachtungen uns den Weg für den Nachweis der latenten Tuberkulose zeigen, wie sie bei der localen Tuberculose vor dem Auftreten der Heerde besteht, welche in der Regel in Folge einer Herabsetzung des normalen Resistenz der Gewebe auftreten.

Ein anderer wichtiger Punkt, welcher der Aufklärung bedarf, ist die Vererbung der Tuberculose; hier steht einer Uebertragung der Granulation auf den Fötus nichts im Wege, da ihre geringe Dimensionen ja die Passage durch Filter gestatten.

fórma de granulação, que póde permanecer em latencia (na cobaia durante 1 mez) ou em evolução lenta (cobaia inoculada em serie e cobaia inoculada no peritônio, durando a evolução 6 mezes). Os cazos de escrófula podem ser considerados como reprezentantes desses tipos de herança.

Na clinica são muito frequentes os cazos que não podem ser explicados por contajio, principalmente na primeira infancia, onde a escrofula faz devastações e se manifesta por suas modalidades proteiformes.

Ha mesmo quem acredite — e nós estamos entre estes — que o proprio raquitismo é consequencia da infeção tuberculoza. (Marfan, 1910).

Em rezumo : — A infeção tuberculoza é devida á granulação do bacilo que nelle reprezenta a unidade vital ; é o seu centro de reprodução. Sua divizão se faz por processo semelhante aos dos nucleos, descrito por Hartmann (1909) e Hartmann & Chagas (1910). A granulação pode existir em latencia ou evolver tão lentamente, que os bacilos formados permaneçam sem cauzar dano especial, ou, dando orijem aos cazos clinicos, onde a tuberculoze é prezumida e não pode ser demonstrada pelos metodos classicos de coloração. Pode-se experimentalmente reproduzir essa infeção muitissimo atenuada filtrando em véla, o puz virulento.

A experimentação em 160 cobaias infetadas com tuberculoze virulenta nos autoriza a crêr na atenuação da infeção conseguida pela injeção de tuberculo-ciraze.

O tipo clinico e anatomico da tuberculoze nesses animais modificou-se, aprezentando-se os ganglios nos animais que receberam a tuberculo-ciroze, inteiramente cazeificados, constituindo abcessos que evolvem até a eliminação espontanea do puz e consequente cicatrização, *sem formação*

Ich denke, dass man sowohl, die Disposition zur Tuberculose, als auch das Virus in seiner granulären Form ererbt ; letzteres kann latent bleiben oder sich langsam entwickeln, in Uebereinstimmung mit dem Resultate der obigen Versuche. Die scrofulösen Erkrankungen können als Beispiele dieses Vererbungstypus angesehen werden.

In der Klinik sind Fälle, welche sich durch Ansteckung nicht erklären lassen, sehr häufig, besonders in der ersten Kindheit, wo die Skrofulose in ihren manigfachen Formen verheerend auftritt. Es gibt übrigens Autoren, welche selbst die Rhachitis als Folge einer tuberkulösen Infektion auffassen (Marfan 1910), und ich selbst teile diese Anschauung.

Kurz gefasst : Die tuberkulöse Infection wird durch die Granula des Bacillus, welche die Lebenseinheit desselben darstellen, verursacht. Sie sind sein Reproduktionszentrum. Ihre Teilung findet in ähnlicher Weise statt, wie es von Hartmann (1909) und Hartmann und Chagas (1910) für die polyenergiden Kerne beschrieben worden ist. Das Vorkommen der Granulationen kann die klinischen Fälle erklären, bei welchen Tuberculose angenommen wird, ohne dass sie durch die klassische Färbemethode nachweisbar wäre ; sie können auch zur Bildung von Bacillen führen, ohne eine schwere Schädigung zuveranlassen. Eine solche stark abgeschwächte Infektion lässt sich durch Filtration des Eiters mit Berkefeld-Nordmeyer'scher Kerzen erzielen

Meine Beobachtungen an 160 Meerschweinchen, welche mit virulenter Tuberkulose infiziert wurden, gestattet mir, die Abschwächung der Infektion durch Injection von Tuberculocirase zu behaupten. Bei diesen Tieren änderte sich der anatomische und klinische Typus der Tuberkulose, indem sich bei den behandelten Meerschweinchen die Lymphdrüsen vollständig verkäst erwiesen und Abcesse bildeten, welche zur spontanen Entleerung des Eiters und nachfolgender Vernarbung führten,

de fistula; isto em relação aos ganglios sub-cutaneos. Relativamente aos mais profundos, aprezentaram-se elles inteiramente cazeificados, constituindo fócos de supuração nitidamente limitados por espessa membrana (ganglios do hilo do figado e mediastino). Alguns animais aprezentaram a infeção da pele claramente caraterizada por tuberculides.

ohne Weiterbestehen einer Fistel, soweit es sich um subcutane Drüsen handelte; die tief gelegenen Leberhilus- und Mediastinaldrüsen erschienen vollkommen verkäst und bildeten durch eine dicke Membran scharf abgegrenzte Eiterheerde. Bei einigen Tieren zeigte sich eine durch Tuberculide gekennzeichnete Hautinfektion.

BIBLIOGRAFIA.

HARTMANN, MAX . . . 1909 Polyenergide Kerne.
Biol. Centralbl. Bd. XXIX, n. 15 und 16 ausgegeben am 1 und 15 August 1909.

HARTMANN, MAX & CHAGAS, CARLOS . 1910 Estudos sobre flajelados.
Memorias do Instituto Oswaldo Cruz. Ano II. Fac. I.

MARFAN, A., B. . . . 1910 Rachitisme et tuberculose.
« La Presse Médicale » n. 2. — 5 janvier, pag. n. 16.